

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

ESTRUCTURA QUIMICA Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

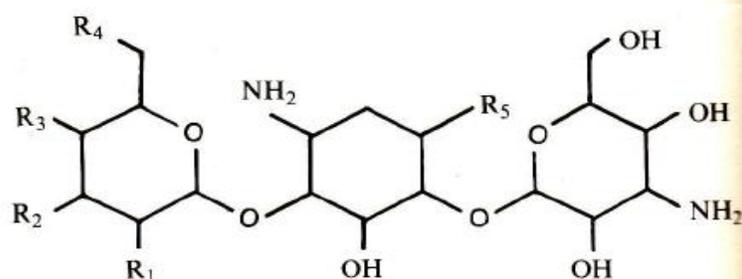
Con la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos de uso corriente, la investigación farmacológica está sometida permanentemente al desafío de descubrir nuevos fármacos que obvien estas dificultades. La adquisición de resistencia es u ocurre más frecuentemente con las bacterias gram negativas, de allí el interés en el descubrimiento de antibióticos que actúen contra estas cepas.

La resistencia a los aminoglicósidos puede ser debida a tres mecanismos hasta ahora conocidos:

- mutación ribosómica que causa alteración en el sitio de unión al ribosoma, impidiendo la anexión de la droga;
- disminución de la permeabilidad de la célula, lo que no permite la penetración de la droga (el transporte de la droga dentro de la célula emplea un mecanismo activo, oxígeno dependiente, por lo cual las bacterias anaeróbicas son resistentes);
- enzimas producidas por plasmidios: factor R encontrado en la membrana celular que destruye la droga.

El descubrimiento de este último mecanismo de resistencia estimuló a Kawaguchi y col. a obtener este nuevo producto, derivado de la kanamicina A (por acilación en el radical 5 con ácido 4 amino-2-hidroxi-butírico).

En el esquema siguiente aparece la estructura química de las kanamicinas y sus derivados, **amikacina** y tobramicina.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Kanamycin A	OH	OH	OH	NH ₂	NH ₂
Amikacin	OH	OH	OH	NH ₂	HABA
Kanamycin B	NH ₂	OH	OH	NH ₂	NH ₂
Tobramycin	NH ₂	H	OH	NH ₂	NH ₂
Di-deoxy-kanamycin B	NH ₂	H	H	NH ₂	NH ₂
Kanamycin C	NH ₂	OH	OH	OH	NH ₂

La **amikacina** es un aminoglicósido, bactericida, de rápida acción; inhibe la síntesis de polipéptidos bacterianos, probablemente al provocar la separación entre los ribosomas y el RNA mensajero. Es el único antibiótico resistente a 8 de las 9 aminoglicosidasas producidas por bacterias gram negativas. Esto último puede apreciarse en la Tabla I:

* Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

TABLA N° 1

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS AMINOGLICOSIDOS

		Amik	Genta	Sisam	Kana	Kana	Tobra
AMINOGLICOSIDASAS	Fosfo Transferasas						
	1				X	X	
	2				X	X	
	3						
	Acetil Transferasas						
	4		X	X		X	X
	5		X	X	X	X	X
	6	X	X	X	X	X	X
	7		X	X			
8		X	X	X	X	X	
Nucleotidil Transferasas							
9		X	X	X	X	X	
		1	6	6	6	7	5

Actividad antibacteriana:

a) Bacterias gram negativas.

La amikacina es activa contra todos los enterobacterios tales como E.Coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Serratia y Citrobacter.

La Pseudomona aeruginosa es sensible como también lo son la Ps. stulzeri y la Ps. fluorescens, pero son generalmente resistentes la Ps. maltophilia y la Ps. cepasia.

La droga es también activa contra las Neisserias, los H. influenza y la Pasteurella multacida. Algunas cepas de Acinetobacter y Alcaligenes son resistentes. Los Flavobacterium spp. son siempre resistentes.

Es inefectiva contra el Bacteroides fragilis, así como frente a la mayoría de las bacterias anaerobias gram negativas.

Como puede apreciarse, la droga es activa contra la mayoría de las bacterias gram negativas resistentes a otros aminoglicósidos tales como gentamicina y tobramicina. Las bacterias resistentes a la amikacina, lo son generalmente también —aunque no invariablemente— a otros aminoglicósidos. Esta resistencia, probablemente aumentará con el abuso de la dro-

ga, por ello, debiera usarse, por ahora, sólo en infecciones por agentes resistentes a otros antibióticos.

b) Bacterias gram positivas.

Los Staphylococcus, incluyendo a los resistentes a penicilina y meticilina, son sensibles. Sin embargo, para estos bacterios, los isoxalos penicilina continúan siendo las drogas de elección. Los Streptococcus pyogenes, pneumoniae y fecalis son resistentes.

Los anaerobios gram positivos como el Clostridium y los Actinomyces son también resistentes. La Nocardia asteroides es sensible.

El Mycobacterio tuberculoso es sensible también a este antibiótico.

c) Sinergismo.

La amikacina se sinergiza con la carbenicilina y la ticarcilina contra la Ps. aeruginosa, retrasando la aparición de resistencia. En combinación con cefalotina actúa sinérgicamente contra las Klebsiella sp. Trimetoprim y amikacina se sinergizan contra la Klebsiella pneumoniae, la Serratia marcescens y el E.Coli pero no contra la Pseudomona aeruginosa.

FARMACOCINETICA

La amikacina es un producto hidrosoluble que rápidamente se distribuye en el líquido extracelular después de su administración parenteral.

No se une a proteínas, no es metabolizada y se excreta básicamente por filtración glomerular, ya que es reabsorbida escasamente por el túbulo proximal. Su vida media, en pacientes con función renal normal, es de dos horas, recuperándose el 95% de la droga en la orina en las 24 horas siguientes a su administración.

Atraviesa muy pobremente la barrera hemoencefálica lo que hace necesario su uso intratecal, en los casos requeridos. Se concentra bien en los líquidos ascítico y sinovial, pero menos en las secreciones bronquiales, tejido pulmonar, pericardio y miocardio. Atraviesa con facilidad la placenta, alcanzando al feto.

USO CLINICO

Esta droga debiera ser considerada como un antibiótico de reserva para infecciones causadas por bacilos aeróbicos gram negativos, resistentes a otros aminoglicósidos.

Debiera ser también la droga de elección para iniciar el tratamiento de sepsis presumiblemente producidas por bacilos gram negativos de origen intrahospitalario, frecuentemente resistentes a la gentamicina.

La droga ha demostrado ser de gran utilidad en pacientes neutropénicos; las infecciones localizadas en tejido renal, responden mejor que las de origen pulmonar. También es eficaz en el tratamiento de peritonitis, artritis sépticas y heridas infectadas. En endocarditis y osteomielitis debe usarse en combinación con otros antibióticos. En infecciones secundarias a cirugía digestiva (anaerobios), es recomendable combinarla con cloranfenicol, clindamicina o metronidazol.

TABLA N° 2

SENSIBILIDAD IN SITU A LA AMIKACINA

BACTERIA	CONCENTRACION (micrg/ml)
Gram negativas	
E. Coli	1.6 - 3.1
Klebsiella	1.6 - 3.1
Enterobacter Spp	1.6 - 6.3
Serratia marcescens	0.8 - 3.1
Proteus mirabilis	3.1
Proteus morgagni	3.1
Proteus rettgeri	1.6
Proteus vulgaris	1.6
Providencia	0.8 - 3.1
Pseudomona aeruginosa	1.6 - 12.5
Gram positivas	
Staph pyogenes	0.4 - 3.1
Strept pyogenes	12.5
Strept pneumoniae	12.5
Mycobacteria TBC	0.6

Administración y dosis

Como todos los aminoglicósidos, no se absorbe por vía oral, debiendo administrarse por vía intramuscular o endovenosa. La dosis habitual para un adulto con riñón sano es de **15 mg/kg/día**, administrada cada 8 ó 12 horas. Con dosis de 7.5 mg/kg cada 12 horas, a la hora de inyectada se obtiene una concentración sérica de 20 a 25 microgramos/ml y de 5 microgramos/ml inmediatamente antes de la dosis siguiente.

Si se usa la vía endovenosa, se obtiene una concentración máxima de 40 - 45 mcg/ml prácticamente doce horas después de inyectada. La droga puede disolverse en 100 ml de suero glucosado isotónico e infundirse en 30 minutos; ella no debe mezclarse con otros antibióticos pues se inactiva; por ej. en combinación con penicilina forma enlaces químicos del tipo amida.

En casos de **insuficiencia renal**, la dosis debe ser reducida o distanciada; el mejor control se logra con la determinación de la concentración sérica del antibiótico. Al no contar con esta técnica, se recomienda administrar la dosis de carga inicial sin variación (7.5 mg/kg) y luego distanciar las dosis siguientes multiplicando el período de intervalo en horas por la creatinina sérica (mg%), o bien, dividir la dosis habitual por la creatinina (mg%) y mantener el intervalo. Recuérdese que estos procedimientos son sólo aproximados y resultan inexactos y peligrosos, especialmente en personas de edad avanzada y en insuficiencias renales agudas inestables.

La amikacina es removida por la hemodiálisis; en pacientes anéfricos, en hemodiálisis dos veces por semana, se recomienda usar 5 - 7.5

mg/ kg inmediatamente después de cada diálisis. La peritoneodiálisis también la remueve, aunque en menor grado; en este caso, debe inyectarse una dosis inicial de 7.5 mg/kg y luego agregar amikacina al baño a la concentración que se desee obtener en el suero.

La amikacina difunde escasamente al líquido céfalo-raquídeo, por lo que se recomienda agregar a la dosis sistémica una dosis diaria intratecal que oscila entre 4 y 20 mgs.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Ototoxicidad.

La droga ha demostrado ser ototóxica, afectando especialmente la rama coclear, por lo que se hace necesario un control audiométrico seriado. La frecuencia con que aparece esta complicación es de un 4.6% para las frecuencias altas y de 0.52% para la pérdida de la audición convencional. Estas manifestaciones no progresan al suspender la droga. El daño vestibular es más raro. Es difícil conocer con exactitud estos porcentajes de toxicidad pues a menudo se presentan en pacientes añosos que han recibido otros aminoglicósidos previamente.

Nefrotoxicidad

Aparece en alrededor del 8% de los casos y sus características son similares a la producida con gentamicina. Su frecuencia aumenta con la edad, el uso concomitante de otros aminoglicósidos y la presencia de nefropatía concomitante. Habitualmente produce una insuficiencia renal aguda no oligúrica y reversible al suspender el medicamento.

REFERENCIAS

1. Kawaguchi H.: Discovery, chemistry and activity of amikacin. *Journal of Infectious Diseases*. 134:S 249 - 261, 1976.
2. Meyer R.D.: Amikacin. *Annals of Internal Medicine* 95:328 - 332, 1981.

